

**NEUROFIBROMATOSISHOZ TÁRSULÓ GERINC
DEFORMITÁSOK JELLEMZŐI, A CSONTMINŐSÉG
SZEREPE, KEZELÉSI STRATÉGIA ÉS EREDMÉNYEK**

PhD értekezés tézisei

Dr. Halmai Vilmos

Doktori iskola vezetője:

Prof. Dr. Nagy Judit

Alprogramvezető:

Prof. Dr. Bellyei Árpád

Témavezető:

Prof. Dr. Illés Tamás

**Pécsi Tudományegyetem Orvosegészségtudományi Centrum
Általános Orvostudományi Kar
Ortopédiai Klinika**

2004

BEVEZETÉS

A monogenetikusan öröklődő neurofibromatosis 1 betegség gyakoribb előfordulása ellenére társadalmi szinten kevésbé ismert mint pl. a Down-kór. Ennek okát nehéz meghatározni, de bizonyára szerepet tulajdoníthatunk a klinikai megjelenés nagyfokú variabilitásának, a betegség jelei igen változó súlyosságának, a sporadikusan előforduló esetek magas arányának illetve a társadalmi szintű megismerést szolgáló programok hiányának. Az elváltozás számos szervrendszert, szinte az egész emberi szervezetet érintheti. A legjellemzőbb bőr- és szemtünetek mellett a mozgásszervrendszeri elváltozások igen gyakran képezik a klinikai megjelenés részét, közülük kiemelkedő a gerinc deformitások előfordulása.

Klinikánkon a neurofibromatosishoz társuló gerinc deformitások konzervatív és műtéti kezelése nem hagyományok nélkül való. Klinikánk korábbi igazgatója, Barta Ottó professzor és munkatársai az adott időszakban elérhető legeredményesebb módon közelítették meg ezt a nem túl gyakori, de az egyén számára jelentős morbiditást jelentő elváltozást.

Hazánkba az 1990-es évek elején került bevezetésre a strukturális gerincgörbületek háromdimenziós korrekcióját lehetővé tevő, Cotrel és Dubousset elvein alapuló műtéti eljárás. Forradalmi változásokat hozott a módszer: jelentős és tartós görbületi korrekció, korai mobilizáció, tartós posztoperatív immobilizáció és a külső rögzítés elhagyása jellemzik a módszert. A kezdetben túlnyomórészt idiopathiás scoliosis miatt operált esetekben alkalmazott eljárás hamar egyéb, így neurofibromatosis 1-hez társuló görbületek esetében is alkalmazásra került. A neurofibromatosishoz társult görbületek műtétei során mind az anterior, mind a posterior feltárás során szinte kivétel nélkül mechanikailag kevésbé ellenálló, puhább, az instrumentárium által közvetített erőviszonyokat kevésbé elbíró csigolyákat találtunk, ami a görbületek korrekcióját, az instrumentációt megnehezítette, kivételes esetben megakadályozta. A csontállomány elégtelensége, mint klinikai probléma tekinthető értekezésem sarokkövének. Kísérletet tettünk arra, hogy leírjuk az elváltozás morfológiai, klinikai és genetikai aspektusait, azzal a céllal, hogy ezáltal a neurofibromatosis 1 által érintett betegek felismerése, gerinc deformitásuk konzervatív és sebészi kezelése, mozgásszervrendszeri gondozása optimálisabbá váljon. A neurofibromatosis 1 esetében felismert csontminőséget érintő elváltozások meglétét egyéb strukturális gerinc deformitások esetében is vizsgáltuk, feltételezve azt, hogy a csontállomány változásai nem csupán az időskori, hanem a fiatalkori gerinc deformitások körében is jelen van. Vizsgálataink demonstrálják azt, hogy egy a magyarországi egészségügyi ellátás keretei között felismert

klinikai probléma hátterének feltérképezése során hogyan próbáltunk lépésről lépésre közelebb kerülni az elváltozás természetéhez és lényegéhez.

Egy egyetlen génhez kapcsolható betegség, mint a neurofibromatosis 1 példája mutatja, még rejthet klinikai szinten fel nem tárt jelenségeket, s bár a genetikai változások megismerése terén nagy előrelépések történtek, ezek klinikai hasznosítása, esetünkben gerinc deformitások és a neurofibromatosis 1 kapcsolatában, még várat magára.

CÉLKITŰZÉSEK

1. Vizsgálni kívántuk a neurofibromatosis 1-hez társuló gerinc deformitásokban az axiális csont ásványianyag-sűrűséget illetve összefüggését a görbületi jellemzőkkel.
2. Laborkémiai vizsgálatokat tartottunk szükségesnek azon célból, vajon a csontminőség eltéréséhez társul-e a csontanyagcsere, a kalcium-metabolizmus valamely zavara.
3. Gerincoszlopból származó minták szövettani vizsgálatával tisztázni kívántuk, infiltrálja-e a csontot neurofibromatosus szövet.
4. Neurofibromatosis 1-hez társuló gerinc deformitások és egyéb, normálisnak tekintett csontállománnyal jellemezhető egyéb gerinc deformitások között összehasonlítást végeztünk, vajon a csontszövet mennyiségi jellemzői tekintetében található-e valamilyen különbség.
5. Tanulmányoztuk a neurofibromatosis 1-hez társuló gerinc deformitások genetikai hátterét. Megvizsgáltuk, hogy a csökkent csont ásványianyag-sűrűség meglétéhez társuló gének jelentőséggel bírnak-e neurofibromatosis 1-ben.
6. Tisztázni kívántuk, vajon a neurofibromatosis 1-hez társuló gerinc deformitások műtéti kezelésére meghonosított és alkalmazott elveink eredményesek-e saját beteganyagunk kezelési eredményei tükrében, rövidtávú utánkövetés során felmértünk beteganyagunk állapotát.
7. Fontosnak tartottuk megvizsgálni, fennáll-e valamilyen kapcsolat a csontállomány eltérése és a neurofibromatosis 1-től különböző egyéb strukturális gerinc deformitások, különös tekintettel a legnagyobb arányban előforduló idiopathiás scoliosis között. Csont ásványianyag-sűrűség mérést végeztük idiopathiás scoliosisban és a kapott eredmények illetve a betegek jellemzői között összefüggést kerestünk.

BETEGANYAG, ALKALMAZOTT MÓDSZEREK

1. Beteganyag

A PTE OEC ÁOK Ortopédiai Klinikáján gondozott azon betegek preoperatív keresztmetszeti analízisét végeztük el, akiknek neurofibromatosis 1 (NF1) betegség, idiopathiás scoliosis (IS) talaján kialakult súlyos gerinc deformitása volt. Az NF1 diagnózisát a diagnosztikus kritériumok (1. táblázat) közül 2 vagy több teljesülése esetén állítottuk fel. Műtéten átesett betegeinket szorosan utánköveztük, állapotukat rendszeresen felmértük. Négy NF1-hez társuló gerinc deformitás miatt korrekciós műtéten átesett és 4 egyéb ok (spondylolysis, IS) miatt operált betegből nyertünk csontszöveti mintákat. Ambulanter gondozott NF1 és IS betegek, ill. NF1 betegek hozzátartozói esetében került sor genetikai vizsgálatra.

A NEUROFIBROMATOSIS 1 DIAGNOSZTIKAI KRITÉRIUMAI
▪ 6 vagy több café-au-lait folt, ami a legnagyobb átmérőjén >5mm prepubertás idején, és >15mm a legnagyobb átmérőjén mérve a pubertás utáni életkorban.
▪ 2 vagy több bármely típusú neurofibroma, illetve 1 vagy több plexiform neurofibroma.
▪ Szeplők az axilláris vagy az inguinális régióban.
▪ Opticus glioma.
▪ 2 vagy több Lisch nodulus (iris hamartoma).
▪ Elkülönült csontos lézió, mint pl. az os sphenoidale dysplasia vagy egy hosszú csöves csont cortexének elvékonyodása, álízülettel vagy nélküle.
▪ Elsőfokú rokon (szülő, testvér vagy utód) fenti kritériumnak megfelelő NF1 betegsége.

1. táblázat

2. Klinikai vizsgálat

Meghatároztuk a betegek életkorát a vizsgálatkor, műtét idején. Megmértük a betegek testsúlyát, magasságát és a testsúly és a testmagasság adataiból számoltuk a testtömeg index (Body Mass Index, BMI) értékét. A nemi érettséget tekintve Tanner stádiumokba soroltuk a vizsgált egyéneket. Lányok esetében a menarche idejét rögzítettük.

3. Képpalkotó vizsgálatok

A görbületeket álló, antero-posterior ill. laterális irányú teljes gerinc röntgen felvételek segítségével vizsgáltuk. A görbületek nagyságát jellemző Cobb-szögértékeket mind a sagittális, mind pedig a frontális síkban meghatároztuk, a rotáció mértékét Pedriolle szerint mértük. Antero-posterior medence felvétel alapján meghatároztuk a Risser stádiumokat. Speciális esetekben CT és MRI vizsgálatok készültek, NF1 korrekciós gerinc műtétek előtt mindig.

4. Csont ásványianyag-sűrűség mérése

A csont ásványianyag-tartalmát (BMC) ill. ásványi anyag-sűrűségét (BMD) minden betegnél kettős energiájú röntgen-foton-abszorpciometriás (DXA) berendezés (QDR 4500C, Hologic Inc., Waltham, USA) segítségével mértük meg. A mérés helye frontális síkban a lumbalis gerinc L1-L4 csigolyái szintjében és a proximális femur magasságában volt. A DXA géphez tartozó standard referencia értékeket használva meghatároztuk a Z-score - aktuális denzitás és az adott életkornak megfelelő átlagos denzitás viszonyát jelző - értékeket.

5. Laborkémiai vizsgálatok

Biokémiai vizsgálatok céljára a reggeli első vér- és vizeletmintát használtuk, kivéve az aminosav és glükóz-amino-glikán (GAG) ürítés meghatározását, mely 24 órás gyűjtött vizeletből történt. A tubuláris foszfát reabszorpció (TRP) értékét a következő képlettel számoltuk: $TRP \% = \left[1 - \frac{uP * CREAT}{uCREAT * P} \right] * 100$ amelyben uP a vizelet foszfát koncentrációt,

$CREAT$ a szérumban kreatinin koncentrációt, P a szérumban foszfát koncentrációt, $uCREAT$ a vizelet kreatinin koncentrációt jelenti. A kalcium- és húgysav-ürítést különböző arányszámok segítségével fejezhetjük ki, úgymint $uCa/uCREAT$, $uU/uCREAT$ és uCa/uMg hányadosok, ahol U a szérumban húgysav, uCa és uMg a szérumban kalcium és magnézium koncentrációt jelenti.

A laboratóriumi mérési módszerek a következők voltak: a szérumban parathormon-szint (PTH) kemilumineszcens immunoassay technikával; thyreoidastimuláló hormon (TSH), tiroxin ($T4$) és trijód-tironin ($T3$) immunokémiai módszerrel; a szérumban pH és hematokrit (Htc) automata analizátorral; a szérumban kalcium (Ca) és nátrium (Na) ionszelektív elektródával; a szérumban foszfát (P) automata spektrofotométerrel; a szérumban magnézium (Mg) atomabszorpciós lángfotometriával; szérumban alkalikus foszfatáz (ALP) és szérumban glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) automata spektrofotométerrel; szérumban koleszterin ($CHOL$) és sárga foszfatáz (SP) automata spektrofotométerrel; szérumban kreatinin ($CREAT$) Jaffe-reakció alapján automata spektrofotométerrel; szérumban teljes fehérje szint ($PROT$) Biuret-reakció alapján automata

spektrofotométerrel. Emellett vizeletből *uCa*, *uMg*, *uNa* és *uP*, *uU* és *uCREAT*, valamint vizelet-pH mérése egyenként, a szérumból alkalmazott módszerekkel.

6. Szövettani és hisztomorfometriai vizsgálatok

Műtétek során a feltárás/decorticálás miatt eltávolított thoracalis/lumbalis csigolyák hátsó elemeinek részletei kerültek feldolgozásra. A mintákat 4%-os formalinban fixáltuk, etiléndiamin-tetra-ecetsav oldatban (EDTA) dekalcináltuk. 5 µm vastagságú metszeteket készítettünk és hematoxin-eozin (HE) festést végeztünk. Fénymikroszkópos vizsgálattal (Zeiss, x40) a csontgerendák átlagos vastagságát (CSV, µm) ill. a trabeculáris csontfelület egész csontfelülethez viszonyított relatív arányát vizsgáltuk (csontgerendák relatív területi aránya, CSRA). Szemiautomatikus elemzést végeztünk Telepath Version 1.418 (2000, Bollmann GmbH, Németország) szoftver segítségével. A CSV-t a következő módon mértük: a metszetek szisztematikus áttekintését végeztük (betegenként legalább 3 metszet). Minden metszetben minimum 15 mérést végeztünk. Manuálisan mozgatva a kurzort, a csontgerenda metszetek tengelyére merőlegesen, lehetőleg annak legvékonyabb részén, kijelöltük a csontgerenda két szélét. Ennek alapján a program kiszámolta a vastagságot. A csontgerendák relatív területi arányának (CSRA) megállapításánál vizsgált egyénenként legalább 3 metszetet elemeztünk. A méréseket Image Analyser 1.4 (Központi Fizikai Kutató Intézet, KFKI, Budapest) számítógépes program segítségével végeztük. Az egymást át nem fedő látóterekben manuálisan körberajzoltuk az ott látható csontgerendákat, aminek alapján a program számolta ki és adta meg százalékosan a CSRA értékét. Egyik módszerrel sem vizsgáltuk a corticalis/subcorticalis régiókat.

7. Genetikai vizsgálatok

A betegeket és elsőfokú rokonaikat ugyanazon genetikai vizsgálta lehetséges genetikai szindrómák fennállására. Négy generációra visszamenő pedigré került felvételre minden családban. Az NF1 betegek érintett rokonai radiológiai kiértékelést is magában foglaló ortopédiai vizsgálaton és DXA-n estek át. A genetikai polimorfizmust a D-vitamin receptor gén (VDR), a prokollagén $\alpha 1[1]$ gén (COL1A1) és az ösztrogén receptor gén (ESR) esetében standard PCR technikával vizsgáltuk. Azt kívántuk tisztázni, vajon a három vizsgált polimorfikus locus genotípusa összefüggésbe hozható-e a BMD eredményekkel a NF1 betegekben.

8. Műtéti technika, klinikai utánkövetés

1991-2000 között 12 beteget kezeltünk intézetünkben neurofibromatosis 1-hez társult gerinc deformitás miatt. 6 nő és 6 férfi beteg alkotta beteganyagunkat, a műtétkor a betegek átlag életkora 17,5 (11-23) év volt, a minimális utánkövetési idő 21 hónap, az átlagos utánkövetési idő $4,4 \pm 2,7$ év volt (\pm SD). Csak egy görbületet, egy fiziológiás kyphosissal társuló jobbra konvex háti scoliosist soroltunk a non-dystrophiás csoportba, a 11 dystrophiás görbület közül 5 esetében thoracalis kyphoscoliosisról, 3 esetben thoracolumbalis scoliosisról, 2 esetben szignifikáns kyphosissal járó lumbalis görbületekről volt szó, 1 esetben pedig a lumbalis kyphosis kettős thoracolumbalis-lumbalis görbülethez társult. A kyphoscoliosis kifejezést akkor használtuk, ha a kyphosis foka meghaladta az 50 fokot. A non-dystrophiás görbület esetében korrekció, hátsó feltárásból végzett instrumentált fúziót végeztünk.

A dystrophiás görbuleteket a következő protokollnak megfelelően kezeltük. A műtét előtt Halo felhelyezése történt, majd állandó húzásra kerültek a betegek, amit naponta végzett dinamikus Cotrel húzás egészített ki. Ezen műtét előtti előkezelés ideje átlagosan 3 hétig tartott. A görbület elhelyezkedésétől függően elülső felszabadítást végeztünk, az intervertebrális discusok majdnem teljes eltávolításával, thoracotomiából, thoracolumbotomiából. Az intervertebrális tereket bordaörleménnyel töltöttük ki. Corticospongiosus csont-graftot helyeztünk ezt követően a görbületek konkáv oldalára, hogy biztonságosan áthidalva a kyphosis végpontjait biomechanikai támaszként szolgáljon. Minden esetben az áthidaló corticospongiosus csont-graftot a beteg tibiájából nyertük. Ezt követően a beteg 7-10 napra ismételt Halo húzásra került, ami egy állandó húzást jelentett, a testsúly 1/3-át meg nem haladó súlyokkal. A fúziót hátsó feltárásból végeztük, CDI (Sofamor-Danek SA, Paris, Franciaország), vagy SCS (Eurosurgical SA., Arras, Franciaország) instrumentáriumokkal autológ corticospongiosus csontgraftokkal, amit a tibiából, illetve általában a medencelapátból nyertünk. Szabály szerint a fúzió mindig minimum két szinttel haladta meg a neutrális csigolyát. A műtéti korrekciót követően intraoperatívén ébresztéses tesztet végeztünk, hogy meggyőződjünk a neurológiai funkció intaktságáról. A betegeket 4. műtét utáni napon Cheneau korzettben mobilizáltuk, melyet a műtét utáni 9-12. hónapig viseltek, a rendszeresen készített radiológiai képalkotók eredményétől függően.

9. Statisztikai vizsgálatok

Az összefüggések leírására a Mann-Whitney-féle U-teszt, standard χ^2 próba (Sigmaplot Windows Version 4.0, SPSS Inc., Chicago, USA), két mintás t-próba, előzetesen a varianciák különbözőségének vizsgálata f-próbával (Microsoft Excel 2002), lineáris/exponenciális regressziós analízisek (Microsoft Excel 2002, www.department.obg.cuhk.edu.hk, Stata-

Windows Version 6.0, Stata Corp., College station, TX, USA). A szignifikancia szintje $p \leq 0,05$ volt.

EREDMÉNYEK

1. DXA és laboratóriumi vizsgálatok NF1-ben

1.1 Ágyéki gerinc eredmények

12 betegnél az ágyéki gerinc csontsűrűsége vonatkozó adatait átlag és szórás (SD) formájában adtuk meg. 18 év felett a korfüggő Z-score-t, 18 éves kor alatt pedig a kor és testtömeg függő Z-score-t adtuk meg (a normálpopulációra hagyományosan ezen átlag értéke $0 \pm 2SD$, ahol az SD az illető népességre jellemző szórást jelzi). A Z-score 11/12 egyén esetében legalább 1SD-vel kisebb volt a populációs átlagnál, és 9/12 esetben a csökkenés meghaladta a -2SD határt (az ágyéki gerinc a Z-score-ok átlaga -2,5). Az ágyéki gerinc BMD-csökkenését statisztikailag szignifikánsnak találtuk. A mért adatokat a 2. táblázat mutatja be.

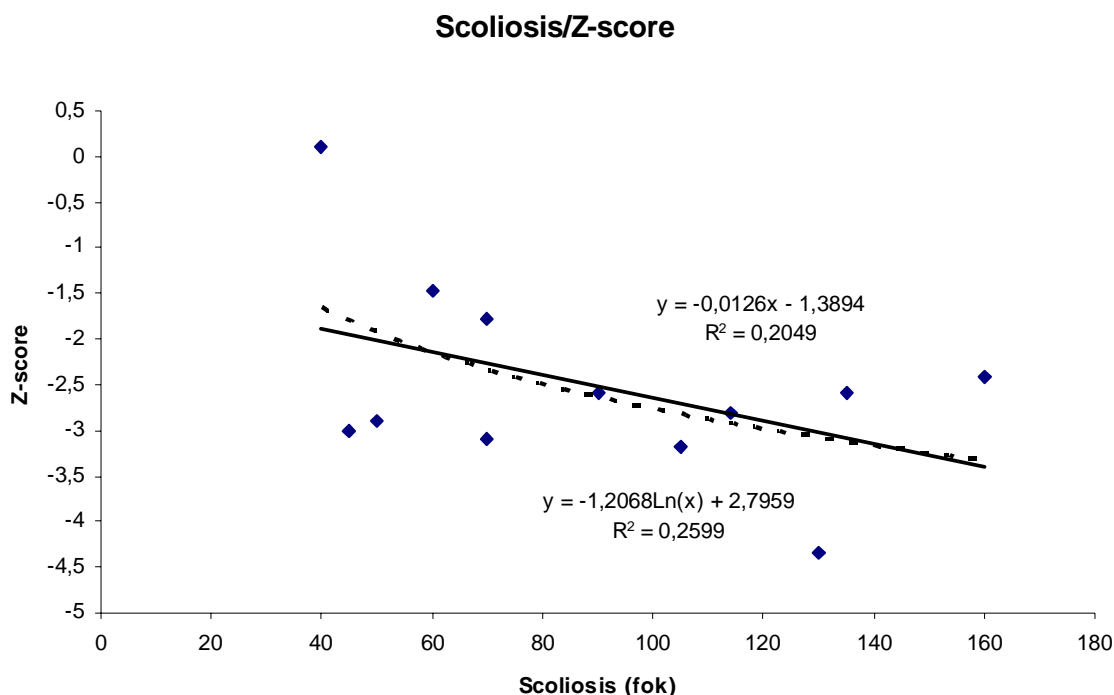
BETEGEK	NEM	KOR	GERINC GÖRBÜLET		DXA	
			SCOLIOSIS	KYPHOSIS	ÁGYÉKI GERINC	
					BMD	Z-Score
M.N.	FFI	18,3	90	90	0,777	-2,6
D. M.	NŐ	7,6	45	42	0,451	-3
G. N.	FFI	14,1	70	65	0,545	-3,1
P. I.	NŐ	42,7	114	146	0,705	-2,8
Cs.I.	FFI	25,4	105	115	0,769	-3,19
K.L.	FFI	17,7	40	60	0,875	0,11
K.N.	NŐ	15,4	60	60	0,665	-1,47
N.E.	NŐ	25,8	135	100	0,755	-2,6
Sz.G.	NŐ	9,9	50	45	0,485	-2,9
Cs.B.	NŐ	10,8	160	140	0,42	-2,41
K.G.	FFI	17,7	70	61	0,77	-1,78
C.T.	FFI	23,5	130	115	0,613	-4,35
ÁTLAG		19,1	89,1	86,6	0,65	-2,5
SD		6,9	33,3	31,1	0,12	0,75
DIMENZIÓ		év	fok	fok	g/mm ²	
BMD = csont ásványianyag-sűrűség; SD = átlagtól való átlagos eltérés						

2. táblázat

A 12 beteg DXA és görbületi értékei

1.2 A scoliosis/kyphosis és a BMD kapcsolata

A scoliosisok átlagos Cobb-szöge $89,1^\circ$ ($40-160^\circ$) és a kyphosisok átlagos Cobb-szöge $86,6^\circ$ ($42-146^\circ$) volt. Megfigyeléseink szerint azoknál a betegeknél, akiknél a scoliosis mértéke nagyobb volt, az ágyéki gerinc BMD (Z-score-) csökkenés kifejezettebb volt (1. ábra).



1. ábra

A scoliosis és a lumbalis gerincen mért BMD kapcsolata

Fordított arányosság sejthető a lumbalis gerincen mért csontsűrűségből számított Z-score és a scoliosis között. A folyamatos vonal jelzi a lineáris, a szaggatott a logaritmikus regresszió illesztett egyenesét.

Ez a fordított arányosság nem bizonyult szignifikánsnak (lineáris regressziós analízis, $p=0,14$ és $R^2=0,20$), ami az esetszám tükrében talán nem meglepő. Az ágyéki gerinc BMD értékei és a kyphosisok Cobb-szögei között tendenciájában hasonló összefüggést találtunk.

1.3 Laboratóriumi vizsgálatok

A vizsgálatot végző laboratórium által használt átlagértékekhez képest lényegi eltérést nem észleltünk. A szérum foszfát és alkalikus foszfatáz szint átlagainak nem szignifikáns emelkedését jelentős individuális variációk kísérték, így az ágyéki gerinc csontsűrűségének megváltozásában szerepük kétséges.

2. Csígyolyák hisztomorfometriai vizsgálata

2.1 Csontgerendák átlagos vastagsága (CSV)

A NF1 csoportban a 4 operált beteg esetében a következő CSV átlagokat kaptuk, betegenként, zárójelben egyénre lebontva a mérések számával: 19,7 μ m (129), 19,0 μ m (127), 38,2 μ m (55), 19,4 μ m (277). Az összesen felvett 588 mérési adatból számolt CSV átlag 21,2 μ m.

A kontroll csoportban vizsgált 4 egyén szövettani mintájából kapott CSV átlagok, egyenként, zárójelben a mérések számával: 26,6 μ m (195), 29,9 μ m (66), 34,1 μ m (130), 22 μ m (278). Az összes 669 mérés átlaga 26,5 μ m-nek adódott.

A NF1 csoportban elvégzett 588 ill. a kontroll csoportban kivitelezett 669 mérésből álló adathalmaz szignifikánsan különbözött egymástól, a kontroll csoportban CSV vastagabb, mint az NF1 betegek esetében, kétmintás t-próbával, $p \leq 0,001$.

2.2 Csontgerendák relatív területi aránya (CSRA)

A NF1 csoportban a vizsgált 4 személy esetében a CSRA egyenként, zárójelben a vizsgált látóterek száma: 29% (10), 35% (9), 29% (12), 18% (14). Az összesen elvégzett 45 mérés eredményéből számolva az átlagos CSRA 25%.

A kontroll csoportban vizsgált 4 egyénre a CSRA átlag adatok a következők: 47% (6), 30% (12), 34% (18), 26% (18). Az összesen mért 54 adatból a CSRA átlaga a kontroll csoportban 30%.

A két mérési adathalmaz között kétmintás t-próbával statisztikailag mérhető különbséget kaptunk, $p \leq 0,05$, azaz a kontroll csoportban a csontgerendák felületi aránya magasabb, mint a NF1 csoportban.

2.3 Szövettani vizsgálat

Neurofibromatosus infiltrációt a vizsgált csontszövetmintákban a NF1 csoportban nem találtunk.

3. Genetikai vizsgálatok

Az összesen 63 egyént magában foglaló három klinikai betegcsoportban a genetikai markerek eloszlását illetően egyik locuson sem volt szignifikáns különbség az alacsony BMD értékkel jellemzett scoliotikus NF1 és az IS csoport (normál BMD) között.

Az ESR génen belül az a 12 nukleotidból álló repeat allél, amelyről a teljes népességen belül azt gondolták, hogy az osteoporosissal szembeni védetség faktora, a 63 beteg egyikében sem került kimutatásra. A legnagyobb számban a 20 nukleotidból álló ismétlődő szekvenciával

jellemezhető allél fordult elő, mindhárom csoportban azonos arányban. A scoliotikus és nem scoliotikus NF1 csoportok között az allél eloszlásban nem volt sztatistikai különbség.

A különböző VDR polimorfizmusok és a fenotípus között nem találtunk összefüggést. A tt genotípust az IS csoport csupán egyetlen betegénél figyeltük meg. A leggyakoribb homozigóta TT és heterozigóta Tt allélek előfordulási gyakoriságában a három csoport között nem volt statisztikailag mérhető különbség, a markerek eloszlása közel azonos volt a scoliotikus és a gerinc deformitás nélküli csoportokban (3. táblázat).

Genotípus	VDR	VDR	COL1A1	COL1A1
	TT	Tt	CC	Cc
Betegcsoport				
NF1 és scoliosis	9	12	11	9
NF1 scoliosis nélkül	10	11	15	5

3. táblázat

A COL1A1 és a VDR gének homozigóta és heterozigóta polimorfizmusainak előfordulása, a scoliotikus NF1 csoport és a scoliosis nélküli NF1 betegek összehasonlítása

A COL1A1 locus leggyakrabban előforduló homozigóta CC és heterozigóta Cc formáinak előfordulási gyakoriságát minden csoportban összehasonlítottuk (A cc genotípus csak egy esetben fordult elő, a scoliotikus NF1 csoportban. A nem scoliotikus NF1 csoportban egy esetben a minta nem volt informatív). A CC és Cc genotípusok közel azonos arányban fordultak elő gerinc deformitást mutató NF1 csoportban. Azonban a nem scoliotikus NF1 betegek körében a homozigóta CC forma dominanciája volt megfigyelhető, a scoliotikus NF1 betegekkel összevetve ebben a csoportban háromszor gyakrabban fordult elő, mint a heterozigóta forma (3. táblázat). Valószínűleg az alacsony betegszám miatt ez a különbség nem volt statisztikailag különböző ($\chi^2=2,25$, $f=0,1-0,2$).

4. Neurofibromatosis 1-hez társuló gerinc deformitások műtéti kezelése

4.1 Non-dystrophiás görbületek

Non-dystrophiás görbület egyetlen egy esetben fordult elő, ahol autológ csontpótlás felhasználásával posterolaterális fúziót végeztünk CD instrumentációval egy 16 éves lánynál, akinél 52° volt a jobbra konvex háti scoliosis nagysága. A görbületet 16° -ra korrigáltuk (36° a korrekció mértéke, 69,2%). A műtét eredményeként a háti kyphosis 21° -ról 25° -ra emelkedett. Két éves utánkövetéskor csont-dysplasia és álízület kialakulásának jelét nem észleltük. Amikor a teljes fúzió létrejött, a scoliosis nagysága 20° volt, a kyphosisé 30° , ami a frontális síkban 4° -os, a sagittális síkban pedig 5° -os korrekcióvesztésnek felel meg.

4.2 Dystrophiás görbületek

Az 5 thoracalis kyphoscoliosisból 2 balra konvex és 3 jobbra konvex görbület volt. Az átlagos preoperatív görbületi nagyság scoliosis esetében $125,6^\circ$ volt ($\pm 10,2^\circ$), míg a kyphosisé $97,4^\circ$ fok ($\pm 25,5^\circ$). Thoracalis görbületek esetében a kezelési elveket teljes mértékben csak két esetben tudtuk követni. Az egyik betegben a 108° -os preoperatív görbületet 35° -ra korrigáltuk (a korrekció 75° , 68,2%), míg a másik esetben a görbület 122° volt és innen 45° -ra csökkent (korrekció 77° , 63,7 %). A kyphosis az első esetben 72° -ról 44° -ra, a második esetben 68° -ról 27° -ra csökkent. A kétéves utánkövetéskor az első betegnél további 10° -os korrekciót észleltünk, a második betegnél pedig 3° -os korrekcióvesztést a frontális síkban, a sagittális görbületek tekintetében a korrekcióvesztés 7° és 4° volt.

A következő betegünkönél egy 12cm-es átmérőjű tumort távolítottunk el az anterior felszabadítás során (szövettani diagnózis: neurofibroma), a teljes eltávolítás lehetetlen volt, mivel a tumor a gerinccsatornába hatolt 4 szinten, a megnagyobbodott forameneken keresztül. A megmaradó tumor részlet paraplegia kialakulását okozta a korrekciós sebészi beavatkozás során, 10 napos zavartalan Halo-extenziót követően, így in-situ spondylodesist végeztünk. E módon a 130° -os görbület 100° -ra korrigálódott, a 107° -os kyphosis 68° -ra. Hosszú rehabilitációs periódust követően a beteg visszanyerte járóképességét, igen enyhe reziduális tünetekkel. Utánkövetéskor röntgen felvételen a frontális görbület nagysága 114° , míg a kyphosisé 79° volt.

A két balra konvex kyphoscoliosis esete közül az elsőnél a konkáv oldalon elhelyezkedő VI-os borda a gerinccsatornába diszlokálódott a megnagyobbodott csigolyaközi foramenen keresztül, jelentős gerincvelő kompressziót okozva. Attól félve, hogy korrekciós gerincműtét során neurológiai tünetek alakulnak ki, korrekcióra és instrumentációra nem

került sor, csak első és hátsó in situ spondylodesist végeztünk. Így a 122°-os kyphosissal járó 128°-os scoliosis nem korrigálódott. Balra konvex thoracalis görbületek második esetében a kifejezett rotációs diszlokáció miatt ventrális fúziót végeztünk, osteotomia és spondylodesis, valamint frontális és sagittalis korrekció nélkül, megőrizve a scoliosis 126°-os és a kyphosis 118°-os nagyságát.

A thoracolumbalis és lumbalis görbületek esetében a terápiás protokoll teljes mértékben követhető volt. Ennek eredményeként az átlagos műtét előtti görbület nagyság 68°-ról ($\pm 6,8^\circ$) 19°-ra korrigálódott ($\pm 6,8^\circ$) (korrekció mértéke $46,8^\circ \pm 5,8^\circ$, $69,8\% \pm 10,3\%$). A sagittalis görbületek korrekciója sokkal jelentősebb volt, a kifejezett, minden esetünket kísérő lumbalis kyphosis (átlaga $-42^\circ \pm 5,5^\circ$) 23°-os lordosissá alakult ($\pm 7,6^\circ$) (a lumbalis lordosist megegyezés szerint pozitív előjelű számokkal jellemezzük). Ez 65,7°-os korrekciót ($\pm 4,5^\circ$), azaz 157,2%-os változást ($\pm 25,4\%$) takar.

A gerincműtéteket követően nem észleltünk kapocs kimozdulást annak ellenére sem, hogy a csont mechanikusan igen elégtelennek tűnt makroszkóposan. A fent tárgyalt egy eset kivételével neurológiai szövődményt nem észleltünk. A két éves utánkövetéskor az átlagos korrekcióveszteség 3° volt mind a frontális, mind a sagittalis síkot tekintve. A 4,4 éves utánkövetést tekintve az átlagos korrekcióveszteség 4,8° volt a scoliosis esetében és 5,4° volt a sagittalis síkban. Sorozatunkban egy esetben találtunk álízületet, amikor a röntgen vizsgálat a korrekciós rudak törését mutatta.

Nem találtunk sorozatunkban korai, vagy késői posztoperatív infekcióra utaló jelet. Rendszeresen, számos alkalommal lépett fel átmeneti bél passage zavar, rendszerint az elülső felszabadító műtéteket követő tractio alatt. Az átlagos műtétet követő vérvesztés 656 (100-1270) ml volt az elülső műtéteket követően, 807 (510-1550) ml a hátsó műtétek után. Az átlagos műtėti idő az elülső felszabadító műtéteknél 330 (120-600) perc volt, a hátsó műtétek átlagosan 190 (135-470) percig tartottak. Az utóbbit lényegesen meghatározza a görbület nagysága és az instrumentálandó szintek száma.

5. Csontdenzitás idiopathiás scoliosisban

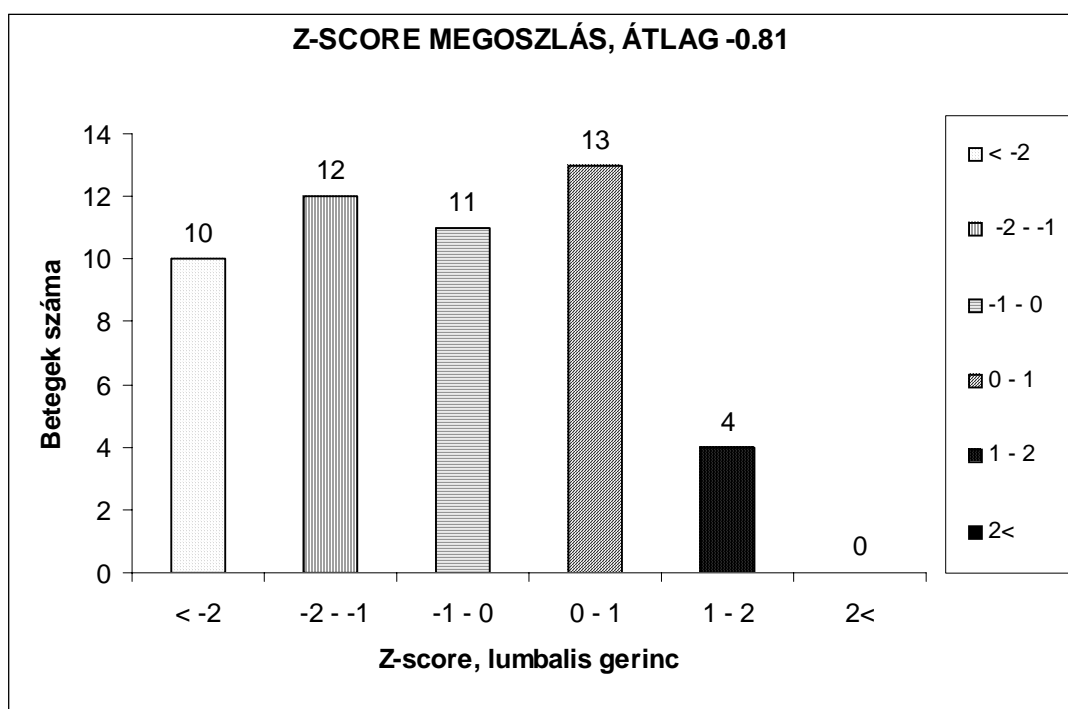
5.1 Görbületi jellemzők

A thoracalis görbületek átlagos nagysága 58° (11°-118°) volt. A lumbalis görbületek nagysága 43° (14°-100°) volt. A thoracalis 4. és 12. csigolyák között mért átlagos kyphosis

23° (-32°- 54°), a lumbalis I. és V. csigolyák között mért lordosis 47° (18°-84°) volt. Egyezményesen a negatív előjellel jelölt értékek a háti szakaszon lordosist, az ágyéki szakaszon kyphosist jelentenek. A lumbalis gerincen a 10 legnagyobb görbület esetében mért rotáció átlaga 25° alatt volt, így az egész betegcsoportra nézve is elmondható, hogy az átlagos lumbalis rotáció mértéke nem haladta meg a 25°-ot.

5.2 Lumbalis csont ásványianyag-sűrűség

Az átlagos lumbalis Z-score -0,81 (-3,44 - +1,24) volt. Százalékosan kifejezve az átlagos Z-score 91 (61-114) % volt. A Z-score értéke 10 esetben volt kisebb mint -2, és 12 esetben pedig -1 és -2 közé esett. Az egész beteganyag viszonylatában 20%-ban találtunk jelentős (Z-score < -2), 44%-ban pedig mérsékelt (Z-score < -1) csont ásványianyag-sűrűség csökkenést a lumbalis gerincen (2. ábra).



2. ábra

Lumbalis gerinc BMD Z-score megoszlása beteganyagunkban. 22 esetben (44%) találtunk Z-score <-1 BMD csökkenést.

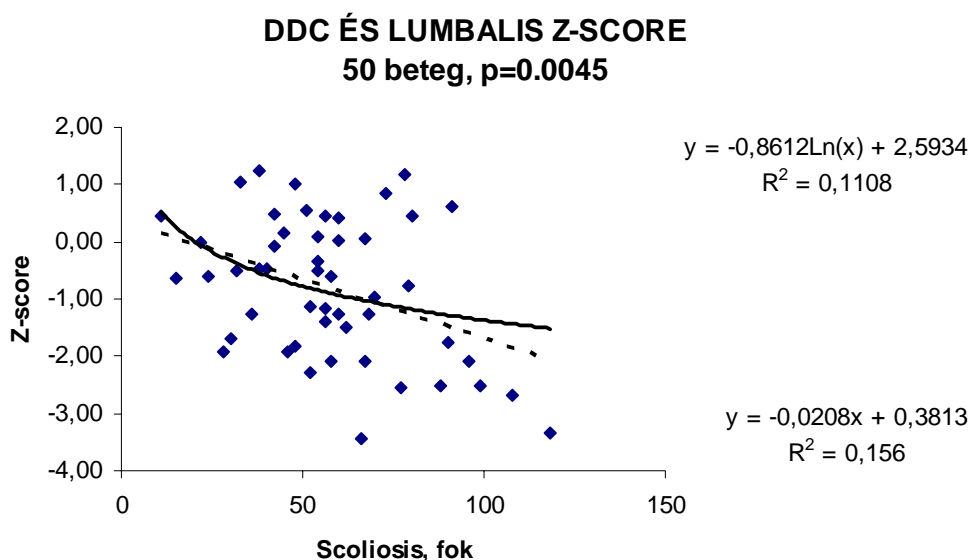
5.3 Femoralis csont ásványianyag-sűrűség

A 20. életévét betöltő 8 betegnél az átlagos femoralis BMD Z-score értéke -0,67 (-1,43 - 0,23), százalékosan kifejezve 91,8 (82-103) % volt. Ugyanebben a betegcsoportban a lumbalis gerinc BMD Z-score értéke -0,55 (-2,1 - +1,19), százalékosan 94 (78-113) % volt.

A csoport görbületi jellemzői frontálisan 46,5° thoracalis, 35,8° lumbalis scoliosis, míg sagittálisan 28,3° thoracalis kyphosis és 41° lumbalis lordosis voltak. A frontális síkú görbületek mértéke kissé elmaradt az egész beteganyag átlagától.

5.4 Korrelációs vizsgálatok

Korábbi vizsgálataink tapasztalatai alapján külön-külön összefüggéseket kerestünk az életkor, a testsúly, a testmagasság, a BMI valamint a frontális (thoracalis és lumbalis) görbületek és a lumbalis gerinc Z-score értékei között. Mind logaritmikus, mind lineáris regressziós analízissel $p \leq 0,05$ szignifikancia szint mellett fordított arányosságú szignifikáns kapcsolatot találtunk a frontális thoracalis görbületek és a lumbalis gerinc Z-score értékek között, lumbalis görbület és a lumbalis DXA eredmények között összefüggés nem volt felfedezhető (3. ábra).



3. ábra

Háti scoliosis (DDC) és a lumbalis BMD Z-score viszonya. Az összefüggés szignifikáns, nagyobb görbületek esetén nagyobb a BMD csökkenés, tehát fordított arányosság áll fenn. Folyamatos vonal a logaritmikus, a szaggatott vonal a lineáris regressziós egyenest mutatja.

Ezzel ellentétben egyenes arányosságú szignifikáns kapcsolatot sikerült igazolnunk a testsúly valamint a BMI és a lumbalis gerinc Z-score értékei között.

Megegyezően a NF1-ben látottakkal, lumbalis BMD Z-score és a thoracalis scoliosis között negatív korrelációt találtunk (3. ábra).

EREDMÉNYEK MEGBESZÉLÉSE, KÖVETKEZTETÉSEK

A neurofibromatosis 1-hez társuló gerinc deformitások kialakulásának oka nem ismert. Az intraoperatív észlelésként megfigyelt puha csontállomány, a megváltozott csontminőség oka, a csigolya dystrophia eredete nem tisztázott. Kiváltó okként osteomalacia, meningocélék és neurofibromák okozta szekunder erózió elváltozások, endokrin zavarok és mezodermális szöveti fejlődési rendellenesség merültek fel korábban. Munkacsoportunk 12 neurofibromatosis-1-hez társuló gerinc deformitás miatt műtetre kerülő egyén esetében preoperatív jelleggel a csont metabolizmus feltérképezésére laborkémiai vizsgálatokat végzett a lumbalis gerinc csontdenzitometriai vizsgálata mellett. Az ágyéki gerinc területén a csont ásványianyag-sűrűség szignifikáns csökkenését találta, az átlagos Z-score -2,5 volt. Emellett a thoracalis frontális görbületek és a lumbalis gerinc csontdenzitás értékei között fordított arányosságot fedeztünk fel, bár az összefüggés nem bizonyult szignifikánsnak, de az alacsony betegszám tükrében ez nem meglepő. A laborkémiai eredmények tekintetében eltérést nem találtunk, azaz a BMD csökkenése hátterében a laboratóriumi értékek nem jelezték a csontanyagcsere változását. Az eredményeket elemezve felmerül, hogy a csont ásványianyag-sűrűség csökkenés megléte mellett súlyosabb görbület kialakulása, lényegesebb görbületi progresszió jósolható. Ennek magyarázatát a progresszív rotációs diszlokáció (PRD) néven ismert biomechanikai jelenség adhatja, részben, a dystrophiás gerinc görbületek egy jelentős csoportjában. A PRD esetében két egymással szomszédos gerinc szakasz a csigolyák ék alakúvá válása, deformációja következtében egymással ellentétes irányban rotálódik, a két görbület junkciójában lévő csigolyatestek egymáson szétrotálódnak, luxálódnak, létrehozva a sagittalis síkban jellemző angularis mintázatú kyphosist, frontális síkban a rövid szegmentumú, éles scoliosist. Nem kizárható, hogy a csont ásványianyag-sűrűség csökkenése áll a csigolyák morfológiai elváltozásának hátterében. Mivel általánosan elfogadott, hogy a PRD jeleinek felismerése a görbületek gyors progresszióját jelzi, ezért a BMD csökkenés is a görbület progresszióját jósolhatja, amit a thoracalis frontális görbületek és a lumbalis gerinc csontdenzitás értékei közötti fordított arányosság is alátámaszt.

Az azonban nem volt egyértelmű, vajon a csontszövet mikroszkópos vizsgálatával található-e jellemző eltérés az NF1 görbületek csigolyáiban. Az intraoperatív eltávolított csigolya hátsó elemek hisztomorfometriai jellemzését végeztük el. Neurofibromatosis infiltrációt a csontban nem találtunk. Megállapítottuk, hogy a „puhább csont” hátterében szövettani mennyiségi változások találhatók és bizonyos irodalmi közlésekkel összhangban hasonló változásokat ismertek fel osteoporosis esetében is. A csont ásványianyag-sűrűség és a

csont hisztomorfometriai jellemzők beszámlók szerint korrelálnak a gerinc implantátumok primér stabilitásával, eképp változásaik magyarázhatják azt, hogy klinikai megfigyeléseink szerint miért szakadnak ki gyakrabban NF1 esetében a korrekciós erőket közvetítő implantátumok.

A normál neurofibromatosis 1 gén és az általa kódolt fehérje azonosítása már megtörtént. A neurofibromatosis 1 esetek fele mutációs eredetű. Annak oka azonban közeli sem tisztázott, hogy bizonyos esetekben jelentős, invalidáló gerinc deformitások állnak fenn, míg más esetekben, akár egy családon belül is, mozgásszervi manifesztációk nincsenek. Felmerült, hogy a NF1 gén expresszióját a genotípus más módosító locusai befolyásolják. Mivel neurofibromatosis-1-ben csökkent csontdenzitást találtunk, ezért a szintén csökkent csontdenzitással jellemezhető osteoporosis kialakulásában szereppel bíró gének jelentőségének vizsgálata merült fel. Három gén, a D-vitamin receptor gén (VDR), a prokollagén $\alpha 1[1]$ gén (COL1A1) és az ösztrogén receptor gén (ESR) bizonyos polimorfizmusainak vizsgálatát végeztük 3 külön betegcsoportban: normális csontdenzitású idiopáthiás scoliosis csoportban, normális csontdenzitású nem deformált gerincű neurofibromatosis-1 csoportban és a csökkent csontdenzitású neurofibromatosis-1-hez társuló gerinc görbületek csoportjában. A különböző VDR és ESR polimorfizmusok valamint a fenotípus között nem találtunk összefüggést, COL1A1 gén esetében viszont a két neurofibromatosis-1 csoport között lényegi különbséget találtunk: a Cc formával szemben a deformitás nélküli csoportban a homozigóta CC forma dominanciája volt megfigyelhető (háromszoros előfordulás). Az eredmények tükrében felmerül a COL1A1 gén CC genotípusának protektív szerepe a neurofibromatosis 1-hez társuló görbületek kialakulásával szemben.

Beszámoltunk a PTE OEC ÁOK Ortopédiai Klinika 12 neurofibromatosis-1-hez társult gerinc deformitás miatt operált betegéről. Az átlagos utánkövetési idő 4,4 év volt. Túlnyomórészt (11/12) dystrophiás görbületek műtéti eredményeit taglaltuk. Azokban az esetekben, ahol a műtéti kezelés minden lépését sikerült megvalósítani, ott utánkövetéskor lényegi korrekcióvesztést nem észleltünk. 1 esetben neurológiai szövődmény alakult ki, ami utánkövetés időpontjára teljesen visszafejlődött. Mind a korrekcióvesztés, mind a neurológiai szövődmények tekintetében eredményeink hasonlóak vagy jobbak, mint az irodalomban közöltek, annak ellenére, hogy betegeink átlagéletkora a műtét idején jóval az ideálisnál magasabb volt. Kisebb arányban találtunk álizület képződést korábbi nemzetközi közlésekkel összevetve. A műtéti kezelés két alapköve a korai diagnózis és a dystrophiás/non-dystrophiás görbületek megkülönböztetése. Dystrophiás görbületek esetében

elengedhetetlennek tartjuk a megfelelően behelyezett autológ corticospongiosus graft felhasználásával elvégzett körkörös fúziót.

NF1 betegek körében megfigyelt görbületi jellemzők, az eddig bemutatott vizsgálati eredmények, az idiopathiásként besorolt „forme fruste” NF1 görbületek figyelembevételével felmerült annak a lehetősége, hogy egyes fiatalkori strukturális gerincgörbületek egy körülhatárolható csoportjában szintén a csont ásványianyag-sűrűség csökkenése van jelen. Az idiopathiás scoliosis az élet első két évtizedében leggyakrabban előforduló gerinc deformitás, a gyermekek 1%-át érinti. Szükségessnek tartottuk emiatt 50 idiopathiás scoliosis miatt gondozott beteg csontdenzitás vizsgálatának elvégzését, a lumbalis gerinc és a proximális femur régióban. A lumbalis gerincen a beteganyag egészét tekintve 1SD-t nem meghaladó csont-ásványianyag csökkenést találtunk, de párhuzamosan az egészséges populációhoz képest sokkal jelentősebb arányban találtunk olyan betegeket, ahol a Z-score a -1 és -2 értékeket meghaladta, 44 és 20%-ban. A neurofibromatosis 1-ben észlelt tendenciához hasonlóan szignifikáns fordított korrelációt találtam a frontális thoracalis görbület és a lumbalis Z-score között. Részletesen kitértünk a csigolyarotációnak a csontdenzitás méréseket befolyásoló hatására. Tekintettel arra, hogy a neurofibromatosis 1-ben megfigyeltékhez hasonló változásokra találtunk, felvetettük annak a lehetőségét, hogy a csontdenzitás csökkenése a pathomechanika egyik tényezője lehet a fiatalkori strukturális gerinc deformitások egy részének kialakulásában. Szükségessnek tartjuk a kifejezett csontdenzitás csökkenéssel jellemzett un. rizikó csoport követését.

A NF1-ben felismert csontminőségbeli változások oka, genetikai háttere, a neurofibromatosis 1 génhez való viszonya még nem tisztázott. Nagy valószínűséggel szerepe van a gerinc deformitás kialakulásában, egyéb tényezők mellett. A csökkent csontdenzitás általános jelenség a fiatalkori strukturális gerinc görbületek egy részében. A neurofibromatosis-1-hez társuló görbületek műtétei speciális ismeretet tesznek szükségessé, korai körkörös műtétek alkalmazandók s az általános csontállománybeli eltérések miatt csak a helyes műtéti technikával elvégzett beavatkozás utáni szoros utánkövetés lehet a sikeres kilinkai eredmények kulcsa.

AZ ELÉRT ÚJ EREDMÉNYEK ÖSSZEFOGLALÁSA

1. 12 vizsgált NF1 beteg esetében a populációra jellemző átlagos eltérés kétszeresét meghaladó csontdenzitás csökkenés mutatkozott az ágyéki gerincen az elvégzett mérések alapján az azonos korú populációhoz viszonyítva. Fordított arányosság adódott a scoliosisok súlyossága és a lumbalis gerinc Z-score értékei között.
2. A laboratóriumi mérések során nem volt számottevő eltérés. A biokémiai paraméterek nem támasztják alá a hyperparathyreosis, renalis eredet, vagy egyéb, a csontanyagcsere zavarával társuló kórkép jelenlétét, és leleteink szerint a kalcium-anyagcsere rutinszerűen vizsgálható paraméterei nem segítenek a kezelés ill. a műtétek tervezésében és kivitelezésében.
3. A csigolyák szövettani vizsgálata során neurofibromatosus infiltrációra utaló jelet nem találtunk.
4. NF1-ben a megváltozott csontminőség a trabeculáris állomány szövettani vizsgálata során mérhető paraméterekkel jellemezhető. A csökkent lumbalis gerinc csontdenzitás mellett a csigolyákból származó csontgerendák keskenyebbek voltak és a csontgerendák relatív felülete alapján a trabeculáris állomány is megkevesbedett.
5. Az osteoporosisban szerepet játszó gének polimorfizmusának vizsgálata alapján felmerült a prokollagén $\alpha 1[1]$ gén CC genotípusa megnövekedett prevalenciájának protektív szerepe a NF1-hez társuló gerinc deformitások kialakulásában.
6. Az eredményes kezelés feltétele a korai diagnózis, amit megfelelően megválasztott sebészi beavatkozás követ. A dystrophiás és a non-dystrophiás görbületek elkülönítése az alkalmazandó műtéti megközelítés szempontjából döntő. A dystrophiás NF1 görbületek kezelése mindig 360 fokos fúzióval történik, corticospongiosus autológ tibia graft felhasználásával, amit a frontális síkban mindig a görbület konkáv oldalára kell helyezni. Ekképp a graft biomechanikai támasztó szerepet tölthet be.
7. IS betegek 20%-ban jelentős csontdenzitás csökkenést észleltünk a lumbalis gerincen (rizikó csoport). A thoracalis scoliosis és a lumbalis gerinc csontdenzitás közötti összefüggés azt az elképzelést sugallja, hogy az IS egy részében, ill. általában a fiatalkori strukturális gerinc deformitások egy csoportjában (NF1+IS), a csökkent csontdenzitást előidéző állapot a pathomechanika egyik eleme lehet.

AZ ÉRTEKEZÉS ALAPJÁUL SZOLGÁLÓ SAJÁT KÖZLEMÉNYEK JEGYZÉKE

1. Illés T., **Halmai V.**, de Jonge T.: A neurofibromatózis és társuló gerincdeformitások. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet (2000) 43:185-193.
2. Domán I., **Halmai V.**, Illés T.: Súlyos lumbalis gerinc deformitás Marfan szindrómához társultan. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet (2001) 44:135-140.
3. Illés T., **Halmai V.**, de Jonge T., Dubousset J.: Decreased Bone Mineral Density in Neurofibromatosis-1 Patients with Spinal Deformities. Osteoporosis International (2001) 12:823-82. [3.529]
4. **Halmai V.**, Szász K., Morava É., Illés T.: Csökkent csontdenzitás, mint lehetséges tényező a neurofibromatosis kísértő gerinc deformitások kialakulásában. Orvosi Hetilap (2001) 142:2893-97.
5. **Halmai V.**, Domán I., de Jonge T., Illés T.: Surgical treatment of spinal deformities associated with neurofibromatosis type 1. Report of 12 cases. J Neurosurg (2002) 97:310-6. [2.626]
6. **Halmai V.**, Schmidt E., Domán I., Illés T.: Csontdenzitás idiopathiás scoliosisban 50 eset kapcsán. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet (közlésre elfogadva)

AZ ÉRTEKEZÉS TÁRGYKÖRÉBEN MEGJELENT LEKTORÁLT LEVELEK, IDÉZHETŐ ABSZTRAKTOK

1. Illés T., **Halmai V.**, Magdics M.: Letter to the Editor. Spine (2000) 25:273.
2. Illés T., **Halmai V.**: Decreased Bone Mineral Density in Progressive Rotatory Dislocation (Letter). Spine (2001) 26:1403-1404.
3. Domán I., Illés T., **Halmai V.**: Subluxation of a lumbar vertebra in Marfan's syndrome. Abstract: Journal of Bone and Joint Surgery (2001) 83-B(Suppl. II):237.
4. **Halmai V.**, Szász K., Domán I., de Jonge T., Illés T.: Neurofibromatosis I.-hez társuló gerincdeformitások: mi rejlik az ossealis dystrophia mögött? Abstract: Ca és Csont, (2002) 5(1. különszám):68.
5. Illés T., de Jonge T., Domán I., **Halmai V.**: A gerinc deformitások 3 dimenziós kezelésének eredményei 700 műtét tapasztalatai alapján. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet (2002) 45(Suppl. II.):31.

6. Illés T., de Jonge T., Domán I., **Halmai V.**: A ventrális felszabadítás szerepe a gerinc deformitások három dimenziós kezelésében. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet (2002) 45(Suppl. I.):32.
7. de Jonge T., Domán I., **Halmai V.**, Illés T.: Hyperrotációs pseudokyphosis. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet (2002) 45(Suppl. I.):14.
8. **Halmai V.**, Szász K., de Jonge T., Domán I., Morava É., Illés T.: Csontdenzitás vizsgálata neurofibromatosis I-hez társuló gerinc deformitásokban. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet (2002) 45(Suppl. I.):28.
9. **Halmai V.**, de Jonge T., Domán I., Illés T.: Neurofibromatosis I-hez társuló gerinc deformitások műtéti korrekciója. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet (2002) 45(Suppl. I.):28.
10. **Halmai V.**, Schmidt E., Domán I., Czipri M., Illés T.: Bone mineral density measurement in idiopathic scoliosis. Report of 120 cases. Abstract: Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca (2004) 71(Suppl. I):27.
11. Domán I., **Halmai V.**, Illés T.: The results of surgical treatment for scoliosis – a study of 502 patients. Abstract: Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca (2004) 71(Suppl. I):26.

AZ ÉRTEKEZÉSSSEL KAPCSOLATOS ELŐADÁSOK

1. **Halmai V.**, de Jonge T., Illés T.: Neurofibromatosis ortopédiai vonatkozásai eseteink kapcsán. Magyar Ortopéd Társaság, Fiatal Ortopédek Fóruma, Tata, 1998.
2. Domán I., **Halmai V.**, Illés T.: Csigolya pseudoluxatio, mint a Marfan szindróma ritka szövődménye. Magyar Ortopéd Társaság, Fiatal Ortopéd Orvosok Fóruma, Békéscsaba, 1999.
3. **Halmai V.**, Szász K., Domán I., de Jonge T., Illés T.: Neurofibromatosis I.-hez társuló gerincdeformitások: mi rejlik az ossealis dystrophia mögött? Magyar Osteoporosis és Osteoarthrológiai Társaság (MOOT) XI. Kongresszusa, Balatonfüred, 2002.
4. Illés T., de Jonge T., Domán I., **Halmai V.**: A gerinc deformitások 3 dimenziós kezelésének eredményei 700 műtét tapasztalatai alapján. Magyar Ortopéd Társaság 45. Kongresszusa, Pécs, 2002.

5. Illés T., de Jonge T., Domán I., **Halmai V.**: A ventrális felszabadítás szerepe a gerinc deformitások három dimenziós kezelésében. Magyar Ortopéd Társaság 45. Kongresszusa, Pécs, 2002.
6. de Jonge T., Domán I., **Halmai V.**, Illés T.: Hyperrotációs pseudokyphosis. Magyar Ortopéd Társaság 45. Kongresszusa, Pécs, 2002.
7. **Halmai V.**, Szász K., de Jonge T., Domán I., Morava É., Illés T.: Csontdenzitás vizsgálata neurofibromatosis I-hez társuló gerinc deformitásokban. Magyar Ortopéd Társaság 45. Kongresszusa, Pécs, 2002.
8. **Halmai V.**, de Jonge T., Domán I., Illés T.: Neurofibromatosis I-hez társuló gerinc deformitások műtéti korrekciója. Magyar Ortopéd Társaság 45. Kongresszusa, Pécs, 2002.
9. **Halmai V.**, Szász K.: Angularis kyphoscoliosis progresszív rotációs diszlokációval. Magyar Gerincgyógyászati Társaság Tudományos Ülése, Bükkfürdő, 2002.
10. **Halmai V.**, Domán I., de Jonge T., Morava É., Illés T.: Characteristics of neurofibromatosis-1 spinal deformities: osteodensitometric, laborchemical, genetical aspects. 6th EFORT Congress, Helsinki, Finland, 2003.
11. Domán I, de Jonge T., **Halmai V.**, Illés T.: Quality of life assesement following scoliosis surgery: prospective study of 461 patients. 6th EFORT Congress, Helsinki, Finland, 2003.
12. **Halmai V.**, Schmidt E., Illés T.: Csontsűrűség idiopathiás scoliosisban. Magyar Ortopéd Társaság, Fiatal Ortopéd Orvosok Fóruma, Székesfehérvár, 2003.
13. **Halmai V.**, Schmidt E., Domán I., Illés T.: Csontdenzitás idiopathiás scoliosisban 50 eset kapcsán. Magyar Gerincgyógyászati Társaság Tudományos Ülése, Bükkfürdő, 2003.
14. **Halmai V.**, Schmidt E., Domán I., Czipri M., Illés T.: Bone mineral density measurement in idiopathic scoliosis. Report of 120 cases. 5th Central European Orthopaedic Congress, Prague, Czech Republic, 2004.
15. Domán I., **Halmai V.**, Illés T.: The results of surgical treatment for scoliosis – a study of 502 patients. 5th Central European Orthopaedic Congress, Prague, Czech Republic , 2004.

16. **Halmai V.**, Domán I., de Jonge T., Morava E., Illés T.: Spinal deformities associated with neurofibromatosis I: osteodensitometric, laborchemical, genetical aspects. Scoliosis Research Society 39th Annual Meeting, Buenos Aires, Argentina, 2004.
17. Domán I., **Halmai V.**, Illés T.: Statistical analysis of 461 scoliosis cases with the SRS instrument for outcome assessment. 3rd Annual Congress of SICOT, Havanna, Cuba, 2004.
18. **Halmai V.**, Drenkovics L., Domán I., Schmidt E., Illés T.: Csontsűrűség idiopathiás scoliosisban. 120 beteg DXA vizsgálatának eredménye. Gyermekkorai Gerincbetegségeket Kutatók Magyarországi Egyesülete 3. Kongresszusa, Budapest, 2004.

EGYÉB SAJÁT KÖZLEMÉNYEK

1. **Halmai V.**, Lofti Tabrizi A., Horváth Ö.P., Barthó L.: Pharmacological analysis of nerves supplying the oesophagus. *Acta Physiologica Hungarica* (1996) 84:291-292.
2. Than P., Kráncz J., **Halmai V.**: Térdízületi totál endoprotézis beültetést követő infekció kezelése antibiotikum tartalmú cement spacer után végzett reimplantációval. *Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet*, (1998) 41:273-277.
3. Bellyei Á., Than P., **Halmai V.**: Térdízületi totál condyler arthroplastica eredményei klinikánkon. *Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet*, (1998) 41:319-326.
4. Barthó L., Lénárd L., Patacchini R., **Halmai V.**, Wilhelm M., Holzer P., Maggi C.A.: Tachykinin receptors are involved in the "local efferent" motor response to capsaicin in the guinea-pig small intestine and oesophagus. *Neuroscience* (1999) 90:221-228. [3.924]
5. Lénárd L. Jr, **Halmai V.**, Barthó L.: Morphine contracts the guinea-pig ileal circular muscle by interfering with a nitric oxide-mediated tonic inhibition. *Digestion* (1999) 60:562-566. [1.442]
6. **Halmai V.**: A Belga Királyi Ortopéd Társaság 2000. évi kongresszusa, Namur (Belgium). *Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet* (2000) 43:309-310.
7. Than P., **Halmai V.**, Shaikh S., Kráncz J., Bellyei Á.: Long term results of derotational femoral varus osteotomy in Legg-Calvé-Perthes disease. *Orthopedics* (2003) 26:487-491. [0.472]

8. **Halmai V.**, Kereskai L., Szász K., Szabó I., Forthomme J.P., Than P.: Keresztszalagok állapotának jelentősége teljes condylaris térdprotetikában. Magyar Traumatológia, Ortopédia, Kézsebészet, Plasztikai Sebészet (közlésre elfogadva)
Könyvfejezetek
9. Barthó L., Lefebvre R.A., **Halmai V.**, Kóczán G.: Evidence for a nitric oxide-mediated contraction in the rat intestinal smooth muscle. In: The Biology of Nitric Oxide, part 3, Physiological and Clinical Aspects, ed. Moncada S., Feelisch M., Busse R., Higgs A. Portland Press; pp. 180, 1995.

EGYÉB ELŐADÁSKIVONATOK, POSZTEREK

1. Barthó L., Lefebvre, R.A., **Halmai V.**, Kóczán Gy.: Nitric oxide mediates a non-cholinergic contractile response to electrical stimulation in the rat ileum in vitro. Abstract: Endothelium (1993) 58(Suppl 1).
2. Barthó L., **Halmai V.**: Transmission from capsaicin-sensitive afferents to myenteric neurons in the small intestine. Abstract: Neurobiology (1996) 4(1-2):130.
3. Lénárd L. Jr., **Halmai V.**, Barthó L.: Morphine contracts the guinea-pig ileal circular muscle by interfering with an NO-mediated tonic inhibition. Abstract: Fundam. Clin.Pharmacol. (1999) 13(Suppl. I):207.
4. de Jonge T., Domán I., **Halmai V.**, Bellyei Á., Illés T.: CD-műtéttel szerzett tapasztalataink Scheuermann-kyphosisban. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet (2002) 45(Suppl. I.):15.
5. de Jonge T., **Halmai V.**, Domán I., Szabó Gy., Illés T.: Mélyfagyasztott allogén csont alkalmazása a scoliosis sebészetben. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet (2002) 45(Suppl. I.):15.
6. Domán I., de Jonge T., **Halmai V.**, Illés T.: Posttraumás gerinc deformitások műtéti kezelésével szerzett tapasztalataink. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet (2002)45(Suppl. I.):16.
7. Domán I., de Jonge T., **Halmai V.**, Illés T.: Ékcsgolya talaján kialakult gerinc deformitások műtéti kezelésével szerzett tapasztalataink. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet (2002) 45(Suppl. I.):17.
8. Szász K., **Halmai V.**, de Jonge T., Domán I., Illés T.: Townes-Brocks szindróma. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet (2002) 45(Suppl. I.):63.

9. De Jonge T., Domán I., **Halmai V.**, Illés T.: Késői szeptikus szövődmények gerinc deformitás műtéti kezelését követően. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet (2003) 46(Suppl. I):32.
- 10.**Halmai V.**, Nyárády J., Kajtár P., Mester S., Illés T.: Érnyeles fibulagraft használata Ewing sarcoma kezelésében. Esetbemutató. Abstract: Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet (2003) 46(Suppl. I):53.
- 11.Domán I., de Jonge T., **Halmai V.**, Illés T.: Spasticus scoliosis sebészi kezelésével szerzett tapasztalataink. Magyar Ortopéd Társaság 46. Kongresszusa, Budapest, 2003. Magyar Traumatológia Ortopédia Kézsebészet Plasztikai Sebészet (2003) 46(Suppl. I):62.
- 12.Czipri M., Szabó I., **Halmai V.**, Costenoble V., Docquier J.: The scarf osteotomy for the correction of hallux valgus deformity: a review of 62 cases. Abstract: Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca (2004) 71(Suppl. I):32.

Saját közlemények összes impakt faktora: 11,993